

JP62212386

Publication Title:

2-PYRIDYLMETHYLBENZIMIDAZOLE DERIVATIVE

Abstract:

NEW MATERIAL: A compound expressed by formula I (R is 1-10C alkyl which may be substituted by alkenyl, aryl, cyano, OH alkoxycarbonyl or aminocarbonyl) and salt thereof.

EXAMPLE: 2-Methylthio-1-(2-pyridylmethyl)benzimidazole.

USE: A remedy for peptic ulcer having inhibitory effect on gastric acid secretion and protective action on gastric mucosae with low toxicity.

PREPARATION: For example, an imidazole derivative expressed by formula II is reacted with 2-picolyl chloride expressed by formula III in the presence of a base, e.g. sodium hydride, etc., in an organic solvent, e.g. DMF, etc., at room temperature - 80 deg.C to give a sulfide compound in the compound expressed by formula I. the resultant compound is then reacted with one equivalent oxidizing agent, e.g. m-chloroperbenzoic acid, etc., in a solvent to afford the aimed sulfinyl compound. When the above-mentioned sulfide compound is reacted with 2 equivalents oxidizing agent, the aimed sulfonyl compound is obtained.

Data supplied from the esp@cenet database - <http://ep.espacenet.com>

This Patent PDF Generated by Patent Fetcher(TM), a service of Patent Logistics, LLC

Patent provided by Sughrue Mion, PLLC - <http://www.sughrue.com>

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-212386

⑬ Int. Cl.⁴

C 07 D 401/06
A 61 K 31/44
//C 07 D 401/06
213:00
235:00)

識別記号

ACL

庁内整理番号

7431-4C

⑭ 公開 昭和62年(1987)9月18日

審査請求 未請求 発明の数 2 (全8頁)

⑮ 発明の名称 2-ピリジルメチルベンズイミダゾール誘導体

⑯ 特 願 昭61-55032

⑰ 出 願 昭61(1986)3月14日

⑱ 発 明 者 興 津 光 人 大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号 サントリー株式会社生物学研究所内

⑲ 出 願 人 サントリー株式会社 大阪市北区堂島浜2丁目1番40号

⑳ 代 理 人 弁理士 青 木 朗 外4名

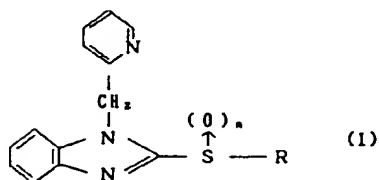
明 細 書

1. 発明の名称

2-ピリジルメチルベンズイミダゾール
誘導体

2. 特許請求の範囲

1. 一般式 (1)

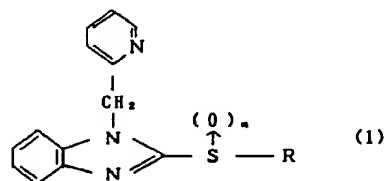


(式中、Rは、アルケニル基、アリール基、シアノ基、ヒドロキシ基、アルコキシカルボニル基およびアミノカルボニル基より選ばれる置換基を有していてもよい、炭素数1～10の直鎖状、分枝鎖状または環状アルキル基を有し；nは、0、1または2を要す)で表わされる2-ピリジルメチルベンズイミダゾール誘導体およびその薬理学的に許容される酸付加塩。

2. Rが炭素数1～10の直鎖状または分枝鎖状アルキル基である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

3. Rが炭素数2～5のアルケニル基、炭素数6～10のアリール基、シアノ基、ヒドロキシ基、炭素数1～4のアルキル基を有するアルコキシカルボニル基およびアミノカルボニル基より選ばれる置換基を有する炭素数1～5の直鎖状または分枝鎖状アルキル基である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

4. 一般式 (1)



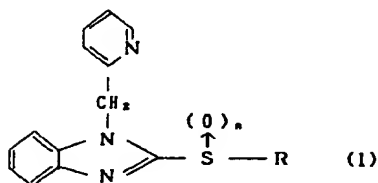
(式中、Rはアルケニル基、アリール基、シアノ基、ヒドロキシ基、アルコキシカルボニル基およびアミノカルボニル基より選ばれる置換基を有し

てもよい炭素数1～10の直鎖状、分枝鎖状または環状アルキル基を表わし；nは0、1または2を表わす）で表わされる2-ビリジルメチルベンズイミダゾール誘導体および／またはその薬理学的許容される酸付加塩を有効成分として含有する消化性潰瘍治療剤。

3. 発明の詳細な説明

（産業上の利用分野）

本発明は一般式（1）



（式中、Rはアルケニル基、アリール基、シアノ基、ヒドロキシ基、アコルキシカルボニル基およびアミノカルボニル基より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数1～10の直鎖状、分枝鎖状または環状アルキル基を表わし；nは0、1また

は2を表わす。）

で表わされる2-ビリジルメチルベンズイミダゾール誘導体およびそれを含む医薬に関する。更に詳しくは前記一般式（1）を有する2-ビリジルメチルベンズイミダゾール誘導体およびその薬理学的許容される酸付加塩は消化性潰瘍の攻撃因子の抑制効果および防御因子の増強効果を有し、且つ低毒性であるので消化性潰瘍の治療剤として有用な新規化合物である。

（従来の技術）

消化性潰瘍の病因は攻撃因子と防御因子の不均衡で論じられているが、組織の抵抗性を増加させる因子は決定されていない。

従って「酸のないところに潰瘍はない」という言葉は、まだまだ格言として生き続けており、消化性潰瘍の治療目標は、いまだ胃酸のコントロールに向けられているのが現状である。

しかし、胃を無酸状態に近い状態にすることができる抗コリン薬でも潰瘍の悪化および再発防止

にはあまり有効とはいえない。このように潰瘍が新たに発生するのを防ぐ、すなわち攻撃因子を抑制する薬物だけでは、潰瘍治療に十分な効果を望めないのである。

従って、現状は、攻撃因子の抑制薬と再発予防のための組織修復薬が、それぞれ別種のものとして、症状に応じて選ばれている。

従来から、上記の両作用を有するといわれた化合物も、いくつか提案されていたが、これらは実際には攻撃因子の抑制作用がそれほど強くなく、組織修復が主な作用であった。

（発明が解決しようとする問題点）

前述の如く、攻撃因子の防御及び胃粘膜保護の両作用がバランスした強力な抗消化性潰瘍薬の開発が強く望まれている。さらに消化性潰瘍剤として出来るだけ毒性及び副作用が少ないことも重要である。従って、本発明者らはこれら活性面、毒性面を主眼とした薬剤の開発を企画、検討した結果、これらの活性がよくバランスし、しかも弱毒

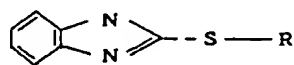
性の新規な化合物である本発明の2-ビリジルメチルベンズイミダゾール誘導体を得ることに成功し、本発明を完成するに至ったのである。

（問題点を解決するための手段）

本発明に係る前記一般式（1）で表わされる新規化合物2-ビリジルメチルベンズイミダゾール誘導体および薬理学的許容される酸付加塩は胃酸分泌抑制効果と共に胃粘膜保護作用を有し、且つ弱毒性のため消化性潰瘍の治療に用いることができる有用な物質である。

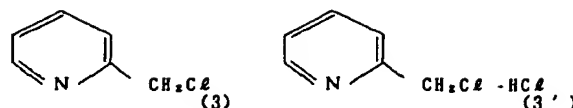
本発明の前記一般式で表わされる化合物のうち、スルフィド化合物は以下のようにして合成することができる。

即ち、一般式（2）



（式中、Rは上に定義した通り）で表わされるイミダゾール誘導体を、有機溶媒中で塩基の存在下

に室温～80℃の温度で次式(3)または(3')



で表わされる2-ピコリルクロライドまたは2-ピコリルクロライド塩酸塩と数時間程度反応させることにより、所望の化合物を得ることができる。ただし、アミノカルボニル基を有するスルフィド化合物については、上記反応により得られるアルコキシカルボニル基を有する化合物に室温から100℃の温度でアミン類を作用させることにより合成する方法もある。

前記反応に用いることができる溶媒としては例えばジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、乾燥テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエンなどが挙げられる。一方、前記反応に用いられる塩基としては、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、カリウム-*tert*-ブトキシドナトリウムアルコラート、金属ナトリウムなどを使用するのが好

ましい。

さらに、このようにして得られた化合物は、クロロホルム、塩化メチレンなどの溶媒中で約1当量の*m*-クロル過安息香酸などの酸化剤と室温以下の温度、好ましくは氷冷下に反応させることにより所望のスルフィニル化合物を、また約2当量の*m*-クロル過安息香酸などの酸化剤と100℃以下の温度好ましくは室温で反応させることにより所望のスルホニル化合物を得ることができる。

反応終了後、所望化合物は、再結晶、カラムクロマトグラフィー等により精製することも出来るし、又薬理学的に許容される酸と処理し、酸付加塩として再結晶又はクロマトグラフィーにより精製することもできる。

本発明に従って前記2-ピリジルメチルベンズイミダゾール誘導体の酸付加塩を製造するのに使用される酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、過塩素酸などの無機酸、酢酸、シュウ酸、クエン酸、乳酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、グルコン酸、マンデル酸、メ

タンスルホン酸などの有機酸があげることができる。

本発明に従った前記一般式(1)で表わされる新規な2-ピリジルメチルベンズイミダゾール誘導体は、それ自体単独で投与してもよいが、公知の製剤手法を利用して各種の剤形にすることができる。例えば、経口的に投与する場合には、通常、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤などで、又非経口的投与の場合には注射剤、坐剤等として製剤化される。いずれの場合にも、製剤上常用される公知の液体もしくは固体の稀釈剤もしくは担体と混合して種々の形状の製剤にすることができる。

このような稀釈剤もしくは担体の例としては、例えばポリビニルピロリドン、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガカント、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、シリカ、乳糖、結晶セルロース、砂糖、澱粉、リン酸カルシウム、植物油、カルボキシメチルセルロースカルシウム、

ラウリル硫酸ナトリウム、水、エタノール、グリセリン、マンニトール、シロップなどを例示することができる。

本発明の消化性潰瘍治療剤は、一般式(1)で表わされる化合物もしくはその薬理学的に許容される酸付加塩をその有効量で含有することができる。

本発明の消化性潰瘍治療剤の有効投与量は、種々の要因、例えば、治療すべき患者の症状、年齢、投与経路、剤形、投与回数などにより適宜に変更できるが、通常、成人1日当り50～2,000mg、好ましくは100～1,000mgの範囲を例示することができる。

実施例

以下、実施例に従って、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明をこれら実施例に限定されるものでないことはいうまでもない。

実施例 1

2-メチルチオ-1-(2-ピリジルメチル)ベンズイミダゾールの合成

2-(メチルチオ)ベンズイミダゾール 5.0 g

(30.44 ミリモル) をジメチルホルムアミド 50 ml に溶解し、これに、氷冷下、60%水素化ナトリウム 3.04 g (76.11 ミリモル) を加え、続いて攪拌下、2-ピコリルクロライド塩酸塩 5.49 g (33.5 ミリモル) を加えた。80℃で2時間攪拌したのち、水を加えて稀釈し、エーテルで抽出した。抽出液を水洗したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去して得た残渣を、塩化メチレン；n-ヘキサンから再結晶して、標記化合物 5.66 g (収率 73%) を得た。

実施例 2~10

実施例 1 の方法と同様にして以下の化合物を合成した。これら得られた化合物の物性をまとめて第 1 表に示した。

実施例 2

2-メチルチオ-1-(2-ビリジルメチル) ベンズイミダゾール

実施例 3

2-イソプロピルチオ-1-(2-ビリジルメチル) ベンズイミダゾール

-ビリジルメチル) ベンズイミダゾール

実施例 11

2-モルホリノカルボニルメチルチオ-1-(2-ビリジルメチル) ベンズイミダゾールの合成法。

実施例 10 で合成した化合物である 2-エトキシカルボニルメチルチオ-1-(2-ビリジルメチル) ベンズイミダゾール 1.0 g (3.05 ミリモル) にモルホリン 0.32 g (3.67 ミリモル) を加え、これを 100℃にて 18 時間加熱攪拌した。冷却後、水を加えて稀釈し、クロロホルムで抽出した。抽出液を水洗したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去して得た残渣をクロロホルム；n-ヘキサンから再結晶して標記化合物 0.81 g (収率 72%) を得た。

実施例 12

2-(N-メチルカルバモイルメチルチオ)-1-(2-ビリジルメチル) ベンズイミダゾールの合成法

実施例 10 で合成した化合物である 2-エトキ

実施例 4

2-イソプロピルチオ-1-(2-ビリジルメチル) ベンズイミダゾール

実施例 5

2-シクロヘキシルチオ-1-(2-ビリジルメチル) ベンズイミダゾール

実施例 6

2-アリルチオ-1-(2-ビリジルメチル) ベンズイミダゾール

実施例 7

2-ベンジルチオ-1-(2-ビリジルメチル) ベンズイミダゾール

実施例 8

2-シアノメチルチオ-1-(2-ビリジルメチル) ベンズイミダゾール

実施例 9

2-(2-ヒドロキシエチル)チオ-1-(2-ビリジルメチル) ベンズイミダゾール

実施例 10

2-エトキシカルボニルメチルチオ-1-(2-

シカルボニルメチルチオ-1-(2-ビリジルメチル) ベンズイミダゾール 2.0 g (6.12 ミリモル) を、メチルアミン-テトラヒドロフラン溶液 (5 mmol/ml) 12 ml に溶解し、これを室温にて 20 時間攪拌した。溶媒を留去して得た残渣を塩化メチレン；エーテルから再結晶して標記化合物 1.43 g (収率 75%) を得た。

実施例 13

2-カルバモイルメチルチオ-1-(2-ビリジルメチル) ベンズイミダゾールの合成法

実施例 10 で合成した化合物である 2-エトキシカルボニルメチルチオ-1-(2-ビリジルメチル) ベンズイミダゾール 0.50 g (1.53 ミリモル) を 28%アンモニア水 2 ml とイソプロパノール 2 ml の混合溶液に加え封管中、100℃にて 15 時間攪拌した。冷却後、イソプロパノールを留去したのち水を加えてクロロホルムで抽出した。抽出液を水洗したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去して得た残渣をクロロホルム；n-ヘキサンから再結晶して、標記化合物 0.28 g (収率

61%)を得た。

実施例 14

2-メチルスルフィニル-1-(2-ビリジルメチル)ベンズイミダゾールの合成法

実施例1の化合物である2-メチルチオ-1-(2-ビリジルメチル)ベンズイミダゾール1.50g (5.87ミリモル)を塩化メチレン50mlに溶解させ、氷冷下、80%m-クロロ過安息香酸1.27g (5.87ミリモル)を少量ずつ加えた。室温にて、1時間攪拌したのち、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を分離、水洗後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得た残渣を塩化メチレン；エーテルから再結晶して、標記化合物1.36g (収率85%)を得た。

実施例 15, 16

実施例14の方法と同様にして以下の化合物を合成した。ただし、実施例15では実施例2の化合物、実施例16では実施例3の化合物を、それぞれ出発原料として使用した。得られた化合物の物性をまとめて第1表に示した。

実施例 17

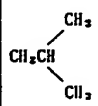
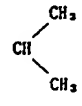
2-メチルスルホニル-1-(2-ビリジルメチル)ベンズイミダゾールの合成法



実施例1の化合物である2-メチルチオ-1-(2-ビリジルメチル)ベンズイミダゾール1.50g (5.87ミリモル)を塩化メチレン50mlに溶解させ、80% m-クロロ過安息香酸2.53g (11.75ミリモル)を少量ずつ加えた。室温にて6時間攪拌したのち、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し有機層を分離、水洗後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得た残渣をクロロホルム；エーテルから再結晶して、標記化合物1.69g (収率100%)を得た。


上記実施例1~17で合成した各化合物の物性を以下の第1表に示す。なお、以下の表においてR及びnは前記一般式(1)の置換基Rの種類及び数字nの数を示す。

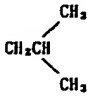
以下空白

第 1 表

実施例	R	n	融点 (℃)	IRスペクトル (cm ⁻¹)	NMRスペクトル (CDCl ₃ , δ)	収率 (%)
1	CH ₃	0	無色ブリ ズム晶 80.5-81	(KBr) 1580, 1470, 1460, 1440, 1370, 1280, 1235, 1190, 1080, 820, 745, 730	2.82(3H, s), 5.42(2H, s), 6.86(1H, d, J=7.3Hz), 7.12-7.29(4H, m), 7.54-7.73(2H, m), 8.61(1H, d, J=4.6Hz)	73
2	CH ₂ CH ₃	0	無色ブリ ズム晶 86.5-87	(KBr) 1590, 1470, 1440, 1420, 1370, 1230, 760, 740	1.46(3H, t, J=7.3Hz), 3.41(2H, q, J=7.3Hz), 5.44(2H, s), 6.83(1H, d, J=7.9Hz), 7.13-7.73(5H, m), 8.61(1H, d, J=4.0Hz)	82
3		0	無色ブリ ズム晶 69-70	(KBr) 2950, 1590, 1475, 1460, 1440, 1430, 1420, 1350, 1280, 1240, 780, 760, 740	1.06(6H, d, J=6.6Hz), 2.05(1H, m), 3.34(2H, d, J=6.6Hz), 5.46(2H, s), 6.84(1H, d, J=7.9Hz), 7.12-7.25(4H, m), 7.53-7.72(2H, m), 8.61(1H, d, J=5.3Hz)	70
4		0	無色ブリ ズム晶 111-112.5	(KBr) 2980, 1590, 1480, 1470, 1450, 1440, 1430, 1380, 1290, 1240, 1185, 985, 750, 740	1.47(6H, d, J=7.3Hz), 4.16(1H, m), 5.46(2H, s), 6.82(1H, d, J=7.9Hz), 7.13-7.23(4H, m), 7.29-7.74(2H, m), 8.60(1H, d, J=4.6Hz)	73

5		0	無色ブリ ズム晶 92-93	(KBr) 2940, 1590, 1425, 1370, 1280, 1240, 1180, 740	1.25-1.80(8H, m), 2.10-2.21(2H, m), 3.97(1H, m), 5.48(2H, s), 6.81(1H, d, J=7.9Hz), 7.11-7.26(4H, m)	88
6	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	0	無色ブリ ズム晶 58-59	(KBr) 1590, 1480, 1430, 1370, 1280, 1240, 990, 740	4.05(2H, d, J=6.6Hz), 5.14(1H, d, J=9.9Hz), 5.32(1H, d, d, J=16.5Hz, J=1.32Hz), 5.45(2H, s) 5.94-6.10(1H, m), 6.85(1H, d, J=7.9Hz), 7.10-7.30(4H, m), 7.53-7.60(2H, m), 8.60(1H, d, J=4.6Hz)	67
7	CH_2 - 	0	無色ブリ ズム晶 85.5-86	(KBr) 1590, 1565, 1480, 1430, 1380, 1360, 1325, 1280, 1200, 1050, 990, 760, 740	4.63(2H, s), 5.37(2H, s), 6.70(1H, d, J=7.9Hz), 7.14-7.78(11H, m), 8.57(1H, d, J=5.3Hz)	77
8	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$	0	無色ブリ ズム晶 100.5-102	(KBr) 2240, 1580, 1470, 1440, 1370, 1270, 1230, 970, 750, 730	4.22(2H, s), 5.44(2H, s), 6.94(1H, d, J=7.9Hz), 7.20-7.30(4H, m), 7.59-7.75(2H, m), 8.59(1H, d, J=4.6Hz)	72
9	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	0	無色 油状	(1:1m) 3000, 1690, 1590, 1430, 1400, 1260, 1110, 730,	3.39(3H, t, J=5.3Hz), 4.02(3H, t, J=5.3Hz), 4.81(2H, s), 7.15-7.75(7H, m), 7.48(1H, br, s), 8.70(1H, d, J=4.6Hz),	14

10	$\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	0	無色ブリ ズム晶 79-80	(KBr) 1740, 1590, 1450, 1430, 1370, 1290, 1070, 1020, 760, 740	1.27(3H, t, J=7.3Hz), 4.22(2H, q, J=7.3Hz), 4.23(2H, s), 5.47(2H, s), 6.93(1H, d, J=7.3Hz), 7.13-7.30(4H, m), 7.56-7.72(2H, m), 8.60(1H, d, J=4.6Hz)	68
11		0	無色ブリ ズム晶 139-161	(KBr) 1640, 1440, 1105, 1040, 745	3.65-3.80(8H, m), 4.43(2H, s), 5.46(2H, s), 6.95(1H, d, J=7.9Hz), 7.14-7.29(4H, m), 7.55-7.68(2H, m), 8.59(1H, d, J=5.3Hz)	72
12	$\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$	0	無色ブリ ズム晶 132.5-133	(KBr) 3280, 1660, 1645, 1445, 1430, 1380, 1280, 730	2.81(3H, d, J=5.3Hz), 3.93(2H, s), 5.41(2H, s), 6.97(1H, d, J=7.9Hz), 7.18-7.69(6H, m), 8.27(1H, br, s), 8.60(1H, d, J=4.6Hz)	75
13	CH_2CONH_2	0	無色ブリ ズム晶	(KBr) 3350, 3180, 1670, 1430, 1370, 1270, 730	3.93(2H, s), 3.36(1H, br, s), 3.93(2H, s), 6.97(1H, d, J=7.9Hz), 7.17-7.69(6H, m), 8.37(1H, br, s), 8.59(1H, d, J=4.0Hz)	61

14	CH ₃	1	無色針状 晶 102.5-103	(KBr) 1590, 1450, 1365, 1040, 740	3.30(3H, s), 5.92(2H, s), 7.19-7.87(7H, m), 8.55(1H, d, J=4.6Hz)	85
15	CH ₂ CH ₃	1	無色ブリ ズム晶 77-77.5	(KBr) 1585, 1480, 1430, 1050, 1020, 800, 760, 745	1.43(3H, t, J=7.3Hz), 3.45-3.65(2H, m), 5.93(2H, m), 7.18-8.55(8H, m)	61
16		1	無色ブリ ズム晶 98-100	(KBr) 2950, 1590, 1450, 1430, 1070, 1040, 740	1.15(3H, d, J=6.6Hz), 1.17(3H, d, J=6.6Hz), 2.35(1H, m), 3.25(1H, d, d, J=13.2Hz, J=4.6Hz), 3.56(1H, d, d, J=13.2Hz, J=5.3Hz), 5.91(2H, m), 7.19-7.87(7H, m), 8.54(1H, d, J=4.6Hz)	90
17	CH ₂	2	無色ブリ ズム晶 188-190 (分解)	(KBr) 2990, 1485, 1430, 1310, 1230, 1200, 1140, 1130, 965, 830, 770	3.58(3H, s), 6.11(2H, s), 6.90(1H, d, J=7.9Hz), 7.18-7.50(5H, m), 7.88(1H, m), 8.38(1H, d, J=6.6Hz)	100

本発明化合物の薬理効果について以下の試験を行ない、胃酸分泌抑制効果および胃粘膜保護作用をもつことを確認した。

試験方法

1. 胃酸分泌 (Shayラット) に対する作用

体重 200-240 g のスプラーグドウリイ (Sprague-Dawley) 系雄性ラットを 24 時間絶食 (水は自由に与えた) して使用した。エーテル麻酔下に開腹し、幽門部を結紮後閉腹して、4 時間絶食絶水下に放置した。エーテル麻酔下に胃を摘出し、胃液を採取した。採取した胃液は 3000rpm で 10 分間遠沈し、上澄液の容量 (mℓ) を測定した後、胃液の 1 mℓ を 0.1 規定水酸化ナトリウム溶液で pH 7.0 まで滴定して酸度 (μEq/mℓ) を求めた。さらに胃液量と酸度の積より酸排出量 (μEq/4h) を求め、下式より抑制率を求めた。被験薬はいずれも生理食塩液にて懸濁し、0.2 mℓ/100g 体重の割合で幽門結紮直後、十二腸内に投与した。

$$\text{抑制率 (\%)} = \frac{(\text{対照群の平均}) - (\text{試験化合物投与群の平均酸排出量})}{\text{対照群の平均酸排出量}} \times 100$$

2. 塩酸エタノール潰瘍に対する作用

体重 200-240 g のスプラーグドウリイ (Sprague-Dawley) 系雄性ラットを 24 時間絶食して使用した。このラットに 150 ミリモル塩酸を含む 60 % エタノール溶液を 0.5 mℓ/100 g・体重の容量で経口投与し、一時間後にエーテル麻酔下に胃を摘出した。胃内に 10 mℓ の 2 % ホルマリン溶液を注入し、さらに 2 % ホルマリン溶液中に約 15 分間浸し、胃内外壁を固定した。大弯に沿って切開し、10 倍の実体顕微鏡下、腺胃部に発生している損傷の長さを計測し、一匹当たりの胃粘膜損傷の長さの合計を潰瘍係数 (lesion index) (mm) として対照群と比較し、下式によって抑制率を算出し、ついで、この抑制率を投与量 (mg/kg) に対して半対数グラフにプロットして ED₅₀ 値を求めた。被験薬はいずれも生理食塩液に懸濁し、0.5 mℓ/100 g・体重の容量で、塩酸エタノール溶液投与

30分前に経口投与した。

$$\text{抑制率(\%)} = \frac{(\text{対照群の平均潰瘍係数}) - (\text{試験化合物投与群の平均潰瘍係数})}{\text{対照群の平均潰瘍係数}} \times 100$$

上記試験2の結果・実施例1の化合物のED₅₀値は0.8 mg/kgであった。

試験1および2より得られる抑制率のデータは第2表に示した通りである。

以下余白

第2表

化合物 番号	抑制率 % (mg/kg) 胃酸分泌に 対する作用	塩酸エタノール潰瘍 に対するデータ
1	45.5(30)	87.9(30) 98.3(10) 63.8(1)
2	42.1(30)	70.4(30)
3	58.1(30)	87.9(30) 56.8(10)
4		92.0(30) 62.9(10)
5		75.6(30) 54.8(10)
6	33.8(30)	92.0(30) 53.1(3)
8	34.5(30)	
9	37.3(30)	
10		86.3(30) 50.5(10)
11	43.5(30)	57.0(30)
12		53.8(30)
13	32.0(30)	59.9(30)
14	39.6(30)	89.4(30)
16		80.9(30)
17		